DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.3.011 УДК 616.13-004.6:616.132.2/.5-004.6

Янушко В.А.<sup>1, 2</sup>, Роговой Н.А.<sup>1, 3</sup>, Климчук И.П.<sup>1, 3</sup>, Кордзахия Г.Э.<sup>1, 3</sup>

- <sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
- <sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
- <sup>3</sup>4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Yanushko V. 1,2, Rogovoy N.1,3, Klimchuk I.1,3, Kordzakhia G.1,3

- <sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
- <sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus
- <sup>3</sup> 4<sup>th</sup> City Clinical Hospital named after Mikalaj Saŭčanka, Minsk, Belarus

# Антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия у пациентов с заболеванием периферических артерий

Antithrombotic and Anticoagulant Therapy in Patients with Peripheral Arterial Disease

#### Резюме

Распространенность атеросклеротического поражения периферических артерий увеличивается в глобальных масштабах, и объем ресурсов системы здравоохранения, необходимый для лечения данного заболевания, неуклонно растет. Заболевания периферических артерий (ЗПА) – синдромокомплекс, объединяющий различные по этиопатогенезу заболевания, в основе которых находится постепенное, нарастающее снижение артериального кровообращения в тканях. В последние годы наблюдается неизменный рост общего числа вмешательств при ЗПА. Изменения демографической ситуации, развитие технологий и расширение базы данных о результатах исследований на эту тему являются основными факторами, оказывающими влияние на принятие клинических решений при ЗПА. Лечение ЗПА требует мультидисциплинарного подхода и включает в себя работу специалистов различного профиля: сосудистых и кардиохирургов, кардиологов, рентгеноэндоваскулярных хирургов, эндокринологов. Реконструктивные хирургические вмешательства могут эффективно улучшить качество жизни пациентов, спасти конечность от ампутации и продлить жизнь. Однако для хороших отдаленных результатов необходима адекватная медикаментозная терапия. Анализ результатов исследований COMPASS и VOYAGER PAD продемонстрировал, что добавление ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день к ацетилсалициловой кислоте уменьшает риск неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности. Полученные данные предоставляют новые возможности применения консервативной терапии с целью сохранения проходимости шунтов, тем самым снижения риска развития критической ишемии и потери конечности.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, заболевания периферических артерий, реваскуляризация, ривароксабан, антитромботическая терапия, антикоагулянты, ингибитор фактора Xa.

### Abstract

The incidence of peripheral arterial atherosclerotic disease continues to increase globally and the amount of health care resources necessary for treatment of this disease is steadily increasing. There has been a steady increase of the total number of peripheral arterial disease (PAD) interventions in recent years. Changes in demographics, advances in technology, and an expanding database of research findings on this topic are the major factors that influence clinical decision-making in PAD. Treatment of PAD is multidisciplinary, and it includes the work of cardiovascular specialists. PAD represents itself from asymptomatic manifestations to critical ischemia of the lower extremities. Reconstructive surgery may effectively improve a patient's quality of life, save the limb from amputation, and prolong life. However, adequate drug therapy is required for good long-term results. Long-term use of dual antiplatelet therapy or use of vitamin K antagonists are not indicated for PAD. Analysis of the results of the COMPASS and VOYAGER PAD studies demonstrated that the addition of rivaroxoban 2.5 mg twice daily to acetylsalicylic acid reduces the risk of adverse ischemic events in the limb. The obtained data provide new opportunities of conservative therapy in order to preserve the patency of bypass grafting, thereby reducing the risk of critical ischemia and losing limb.

**Keywords:** obliterating atherosclerosis, peripheral artery disease, revascularization, rivaroxaban, antithrombotic therapy, anticoagulants, factor Xa inhibitors.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В мире насчитывается около 200 миллионов человек с 3ПА, и это число растет по мере старения населения [1]. Пациенты с ЗПА подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая сердечно-сосудистую смерть, инсульт и инфаркт миокарда (ИМ), а также риску неблагоприятных ишемических событий со стороны нижних конечностей, включая критическую ишемию нижних конечностей (КИНК) и ампутацию [2]. В Республике Беларусь (РБ) до настоящего времени не проводились эпидемиологические исследования распространенности атеросклероза различных локализаций. При экстраполяции данных эпидемиологических исследований на популяцию РБ в настоящий момент мы можем говорить о наличии в нашей стране более чем 350 000 пациентов с ЗПА, из них симптомы перемежающей хромоты (ПХ) имеются более чем у 100 000 пациентов. В 2017 году в РБ проведено только 9237 открытых операций на магистральных артериях, что значительно меньше требующегося количества. При этом послеоперационная летальность на госпитальном этапе составила 2,76%. Данные об отдаленных результатах сосудистых реконструкций в РБ носят эпизодический характер и не систематизированы [3].

Вторичная профилактика ЗПА включает модификацию факторов риска, программу ходьбы, отказ от курения, гиполипидемическую терапию, оптимизацию гликемии и контроль артериального давления в сочетании с антитромботической терапией [4]. За последние 15 лет проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтверждающих эффективность антиагрегантной терапии при ЗПА, в которые с 2007 г. включено более 40 000 пациентов [5].

Однокомпонентная антитромбоцитарная терапия является стандартом лечения стабильного ЗПА [6, 8, 9]. Есть данные о применении воздействия на процесс тромбообразования помимо ингибирования тромбоцитов, что может изменить арсенал сосудистых хирургов [5].

# ■ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Текущие руководства Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского колледжа кардиологов (АСС), Европейского общества кардиологов (ESC) и Канадского сердечно-сосудистого общества (ССS) содержат строгие рекомендации (класс IA) по использованию однокомпонентной антитромбоцитарной терапии в форме аспирина (75–325 мг в день) или клопидогрела (75 мг в день) у пациентов с симптоматической ЗПА [4, 6, 7]. Эти рекомендации основаны на множестве РКИ [8, 9]. Метаанализ, проведенный Antithrombotic Trialist's Collaboration, в котором участвовали 5269 пациентов с ЗПА, получавших аспирин, по сравнению с плацебо продемонстрировал снижение вероятности сердечных событий на 22% (относительный риск (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,76–1,04), хотя различий в отношении возникновения инсульта и смерти не наблюдалось [8].

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) оценивалось превосходство клопидогреля над аспирином. CAPRIE – крупное международное РКИ с участием 19 185 пациентов с инсультом, ИМ или 3ПА в анамнезе, рандомизированных на прием 325 мг аспирина в день по сравнению с 75 мг клопидогреля в день; из них 6452 имели в анамнезе 3ПА [10]. Исследование CAPRIE продемонстрировало снижение относительного риска инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7% (95% ДИ 0,3–16,5), связанное с применением клопидогреля по сравнению с аспирином. В подгруппе с 3ПА наблюдалось снижение относительного риска на 23,8% (95% ДИ 8,9–36,2).

В рандомизированном исследовании EUCLID (Examining Use of ticagreLor in PAD) оценивалось, превосходит ли тикагрелор клопидогрель у 13 885 пациентов с симптоматической ЗПА. Пациенты были рандомизированы для приема 90 мг тикагрелора 2 раза в сутки или 75 мг клопидогрела один раз в сутки [11]. Никаких различий в развитии ишемического инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти (10,6% против 10,8%; OP 1,02; 95% ДИ 0,92–1,13) между двумя группами не наблюдалось.

Руководства АСС/АНА содержат слабые рекомендации (класс IIb) для рассмотрения возможности использования двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) у пациентов с ЗПА [4]. Это в значительной степени основано на анализе исследования CHARISMA (The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), в котором сравнивали эффективности комбинации клопидогреля и аспирина и одного аспирина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Общий результат испытания был нейтральным. У пациентов с ЗПА (n=3096) также не выявлено значительного снижения сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (OP 0,85; 95% ДИ 0,66–1,08; p=0,18) [12, 13].

Впоследствии опубликованы исследования TRA2°P-TIMI 50 (Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke

in Patients With Atherosclerosis) и PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54), которые предоставляют дополнительную информацию об усилении ингибирования тромбоцитов у пациентов с ЗПА. TRA2°P-TIMI 50 представляло собой большое РКИ (n=26 449), оценивающее эффективность и безопасность ворапаксара, сильного ингибитора тромбоцитов, который действует как антагонист рецептора-1, активируемого протеазой, по сравнению с плацебо у пациентов со стабильными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Общие результаты испытаний продемонстрировали снижение неблагоприятных сердечных событий (9,3% против 10,5%; отношение рисков (HR) 0,87; 95% ДИ 0,80-0,94; p<0,001), но значительное повышение числа кровотечений (4,2% против 2,5%; HR 1,66; 95% ДИ 1,43-1,93; p<0,001). Следует учитывать, что значительная часть (94%) пациентов получала ДААТ [14]. Анализ подгрупп пациентов с 3ПА (n=5845) показал, что добавление ворапаксара к стандартной терапии (57,8% SAPT, 39,6% DAPT) снижало число госпитализаций по поводу острой ишемии конечности и реваскуляризирующих операций на периферических артериях у пациентов с симптомным ЗПА (18,4% против 22,2%; НР 0,84; 95% ДИ 0,73-0,97; p=0,017) [15]. В то же время наблюдалось увеличение умеренного или тяжелого кровотечения (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries-GUSTO-classification) (4,2 против 2,5%; OP 1,66; 95% ДИ 1,43-1,93) [14, 15]. Хотя этот препарат одобрен FDA, у пациентов с 3ПА он не нашел широкого применения [14, 15].

В исследовании PEGASUS-TIMI 54 пациента рандомизировались в группы, принимавшие комбинацию аспирина и тикагрелора 60 мг два раза в день или 90 мг два раза в день по сравнению с одним аспирином у пациентов в течение 1-3 лет после ИМ (n=21 165). Наблюдалось значительное снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (НССО) при каждой дозе по отдельности (60 мг: 7,77% против 9,04%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,74-0,95; p=0,004, 90 мг: 7,85% против 9,04%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; p=0,008), а также снижение неблагоприятных событий со стороны нижних конечностей (НСНК), когда обе группы активного лечения были объединены (0,46% против 0,71%; ОР 0,65; 95% ДИ 0,44-0,95; р=0,026). В общем испытании значительное увеличение кровотечений по TIMI наблюдалось при обеих терапевтических дозах (90 мг: HR 2,69; CI 1,96-3,70; p<0,001 и 60 мг: HR 2,32; CI 1,68-3,21; p<0,001). Анализ подгрупп пациентов с известным ЗПА из PEGASUS (n=1143) показал, что тикагрелор 60 мг два раза в сутки и аспирин 75-150 мг/сут снижали НССО (14,1% против 19,3%; НВ 0,69; СІ 0,47–0,99; р=0,045) по сравнению с одним аспирином у пациентов с ЗПА и имели тенденцию к снижению НСНК, не достигая статистической значимости. При рассмотрении этих оценок воздействия как для НССО, так и для НСНК важно учитывать, что анализ подгруппы ЗПА недостаточно изучен для оценки этих результатов.

В исследовании Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) изучены результаты применения комбинации антагониста витамина К и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, сонных или подключичных артерий. Это крупное РКИ, специально разработанное

для оценки эффективности антикоагулянтов при симптомном ЗПА [5, 16]. В исследование включен 2161 пациент. По результатам не выявлено значимых различий по НССО и НСНК, но при применении полной дозы варфарина в дополнение к антитромбоцитарной терапии отмечено трехкратное повышение риска опасного для жизни кровотечения (4,0% против 1,2%; ОР 3,41; 95% ДИ от 1,84 до 6,35; p<0,001).

В исследовании DUTCH Воа рандомизировано 2690 пациентов после инфраингвинального шунтирования для оценки эффективности и безопасности применения антагониста витамина К (INR 3–4,5) по сравнению с аспирином. Выявлено отсутствие положительного влияния на проходимость шунтов и превышение частоты опасного для жизни кровотечения [17]. Этот результат вместе с исследованием WAVE ограничивает длительное использование варфарина совместно с антиагрегантной терапией у пациентов с 3ПА.

Несмотря на обширную оценку применения антитромбоцитарной терапии с целью профилактики сосудистых осложнений у пациентов с ЗПА, монотерапия аспирином или клопидогрелем остается стандартом лечения для большинства пациентов. Исследование CASPAR (клопидогрель + аспирин) показало, что применение комбинации антитромбоцитарных препаратов после реконструктивных вмешательств не обладает преимуществом в проходимости аутовенозных шунтов по сравнению с применением только аспирина, но увеличивает риск кровотечения и, фактически, не обеспечивает абсолютной пользы [18]. Антикоагулянтные препараты также прошли тестирование среди пациентов с ЗПА, но не принесли удовлетворительных результатов, поэтому не рекомендованы к применению в практической деятельности.

В ходе исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) изучен вопрос о том, являются ли низкие дозы пероральных антикоагулянтов (прямой ингибитор фактора Ха) в сочетании с аспирином более эффективными, чем монотерапия аспирином, для профилактики сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца атеросклеротического генеза [19]. Исследование охватило 27 395 пациентов, в том числе 7470 пациентов с ЗПА (средний возраст 67 лет, СД у 44%). Совокупность пациентов с ЗПА включала в себя 3402 пациента с перемежающей хромотой (46%), 2045 – с перенесенной реваскуляризацией периферических артерий (27%), 335 – с ампутацией (4%), 1919 – с по меньшей мере 50% стенозом сонной артерии (СА) или перенесенной реваскуляризацией СА (26%) и 1422 – имеющих значение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,9, но без клинических проявлений ЗПА (19%) [20]. В процессе проведения исследования участники случайным образом распределены в три группы лечения: 1-я группа, получавшая ривароксабан 2,5 мг два раза в день и аспирин 100 мг 1 раз в день; 2-я группа – монотерапия ривароксабаном 5 мг 2 раза в день; 3-я группа – аспирин 100 мг 1 раз в день. Исходом терапии явились сердечно-сосудистая смерть, возникновение инсульта или ИМ, а основным исходом для пациентов с ЗПА стало развитие острой артериальной недостаточности и случаев больших ампутаций.

В таблице представлены результаты использования терапии, сочетающей ривароксабан и аспирин, по сравнению с применением только

# Исследование COMPASS: исходы у пациентов с 3ПА

Исход	Риварокса- бан в низкой дозе в комбинации с аспирином (n=2492)	Моноте- рапия с аспи- рином (n=2504)	Сравнение ком- бинации риварок- сабана в низкой дозе с аспирином и монотерапии аспи- рином ОР (95% ДИ)	Зна- чение р	Абсо- лютное сни- жение риска
Первичная и вторичные конечные	точки				
Сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда	126 (5%)	174 (7%)	0,72 (0,57–0,90)	0,0047	2
Смерть в связи с ИБС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечности	115 (5%)	169 (7%)	0,68 (0,53–0,86)	0,0011	
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечности	142 (6%)	198 (8%)	0,71 (0,57–0,88)	0,0019	
Инфаркт миокарда	51 (2%)	67 (3%)	0,76 (0,53-1,09	_	1
Инсульт	25 (1%)	47 (2%)	0,54 (0,33-0,87)	_	1
Сердечно-сосудистая смерть	64 (3%)	78 (3%)	0,82 (0,59–1,14)	_	
Заранее предусмотренные конечн	ые точки со ст	ороны кон	ечностей		
Острая ишемия конечности	19 (1%)	34 (1%)	0,56 (0,32–0,99)	0,042	<1
Хроническая ишемия конечности	16 (1%)	24 (1%)	0,67 (0,35–1,26)	0,21	
Значимые осложнения со стороны конечностей	30 (1%)	56 (2%)	0,54 (0,35–0,84)	0,0054	1
Любые ампутации по сосудистым причинам	11 (<1%)	28 (1%)	040 (0,20–0,79)	0,0069	
Крупные ампутации	5 (<1%)	17 (1%)	0,30 (0,11-0,80)	0,011	
Значимые осложнения со стороны конечностей + большие ампутации	32 (1%)	60 (2%)	0,54 (0,35–0,82)	0,0037	1
Большие кровотечения	77 (3%)	48 (2%)	1,61 (1,12-2,31)	0,0089	
Смертельные кровотечения	4 (<1%)	3 (<1%)			
Симптомные внутричерепные кровоизлияния, не приведшие к смерти	4 (<1%)	8 (<1%)			
Симптомные кровотечения с локализацией в критическом органе без смертельных исходов и внутричерепных кровоизлияний	13 (1%)	8 (<1%)	1,55 (0,64–3,74)	0,33	
Прочие большие кровотечения (в области хирургического вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, либо кровотечения, приводившие к госпитализации)	56 (2%)	29 (1%)	1,94 (1,24–3,04)	0,0031	
Совокупная польза					
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, а также кровотечения с критической локализацией или смертельным исходом	140 (6%)	185 (7%)	0,75 (0,60–0,94)	0,011	
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или значимые осложнения со стороны конечностей, крупные ампутации, либо кровотечения со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе	169 (7%)	234 (9%)	0,72 (0,59–0,87)	0,0008	

### **COMPASS Study: Outcomes in Patients with PAD**

•								
Outcomes	Low-dose rivaroxaban plus aspirin group (n=2492)	Aspirin alone group (n=2504)	Low-dose rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone OP (95% CI)	p value	relative risk reduction			
Primary and secondary outcomes								
Cardiovascular death, stroke, myocardial infarction	126 (5%)	174 (7%)	0.72 (0.57–0.90)	0.0047	2			
Coronary heart disease death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia†	115 (5%)	169 (7%)	0.68 (0.53-0.86)	0.0011				
Cardiovascular death, myocardial infarction, ischaemic stroke, acute limb ischaemia	142 (6%)	198 (8%)	0.71 (0.57–0.88)	0.0019				
Myocardial infarction	51 (2%)	67 (3%)	0.76 (0.53-1.09	-	1			
Stroke	25 (1%)	47 (2%)	0.54 (0.33-0.87)	-	1			
Cardiovascular death	64 (3%)	78 (3%)	0.82 (0.59-1.14)	-				
Prespecified limb outcomes								
Acute limb ischaemia	19 (1%)	34 (1%)	0.56 (0.32-0.99)	0.042	<1			
Chronic limb ischaemia	16 (1%)	24 (1%)	0.67 (0.35-1.26)	0.21				
Major adverse limb event	30 (1%)	56 (2%)	0.54 (0.35-0.84)	0.0054	1			
All vascular amputations	11 (<1%)	28 (1%)	040 (0.20-0.79)	0.0069				
Major amputation	5 (<1%)	17 (1%)	0.30 (0.11-0.80)	0.011				
Major adverse limb event plus major amputation	32 (1%)	60 (2%)	0.54 (0.35-0.82)	0.0037	1			
Major bleeding	77 (3%)	48 (2%)	1.61 (1.12–2.31)	0.0089				
Fatal bleeding	4 (<1%)	3 (<1%)						
Non-fatal symptomatic intracranial haemorrhage	4 (<1%)	8 (<1%)						
Non-fatal, non-intracranial haemorrhage symptomatic bleeding into a critical organ	13 (1%)	8 (<1%)	1.55 (0.64–3.74)	0.33				
Other major bleeding (surgical site bleeding requiring reoperation or bleeding leading to hospitalisation)	56 (2%)	29 (1%)	1.94 (1.24–3.04)	0.0031				
Cumulative benefit								
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and critical organ or fatal bleeding	140 (6%)	185 (7%)	0.75 (0.60–0.94)	0.011				
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke or major adverse limb events, major amputation, or fatal or critical organ bleeding	169 (7%)	234 (9%)	0.72 (0.59–0.87)	0.0008				

аспирина среди пациентов с ЗПА. Терапия, состоящая из комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день и аспирина 100 мг 1 раз в день, снизила риск возникновения ССС на 28% (ОР: 0,72, 95% ДИ: 0,57–0,90; р=0,005), риск острой ишемии конечности – на 44% (ОР: 0,56, 95% ДИ: 0,32–0,99; р=0,042) и НСНК в сочетании с высокой ампутацией – на 46% (ОР: 0,54, 95% ДИ: 0,35–0,82; р=0,004). Эти результаты ожидаемо сопровождались увеличением риска возникновения и развития кровотечения (ОР: 1,61, 95% ДИ: 1,12–2,31; р=0,009), при этом кровотечения со смертельным исходом или критические кровотечения в жизненно важные органы не возникали. Напротив, применение ривароксабана 5 мг 2 раза в день, по сравнению с аспирином 100 мг 1 раз в день, не уменьшило риск возникновения ССС и кровотечений.

Результаты исследования COMPASS окажут значительное влияние на клиническую практику за счет сокращения частоты возникновения атеротромботических осложнений в коронарном и церебральном бассейнах, а также предотвращения и снижения частоты возникновения КИНК и последующих ампутаций конечностей. Широкое применение терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой при ЗПА способно

существенно снизить развитие осложнений и смертность среди коморбидных пациентов [21]. Однако до определенного момента открытым оставался вопрос об улучшении проходимости сосудистой реконструкции и сохранении конечности после хирургического вмешательства.

В журнале «The New England Journal of Medicine» опубликованы результаты исследования VOYAGER PAD (The Vascular Outcomes Study of ASA (acetylsalicylic acid) Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for PAD), целью которого было изучение эффективности и безопасности добавления ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к стандартной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей, недавно перенесших технически успешную реваскуляризацию. Эндоваскулярное вмешательство перенесли 65% пациентов, треть – открытую артериальную реконструкцию. Первичная конечная точка определялась как возникновение острой ишемии конечности, «большая» ампутация в связи с необратимыми изменениями конечности, ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Результаты безопасности оценивались по возникновению большого кровотечения на основании классификации TIMI. Первичные исходы были сопоставимы в обеих группах (508 пациентов в группе ривароксабана с аспирином против 584 в группе монотерапии аспирином). Кумулятивная частота событий по Каплану – Мейеру за 3 года составила 17,3 и 19,9% соответственно (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96; p=0,009). Вторичными конечными точками, в отношении которых достоверно достигнуто снижение риска, явились повторная реваскуляризация и тромбоз коронарного или периферического русла. В группе ривароксабана по сравнению с плацебо частота событий ниже (ОР 0,88; 95% ДИ от 0,79 до 0,99; p=0,03) и (ОР 0,72; 95% ДИ от 0,62 до 0,85; p=0,0001) соответственно. Большие кровотечения возникли у 62 пациентов в группе ривароксабана и у 44 пациентов в группе плацебо (2,65% против 1,87%; ОР 1,43; 95% ДИ от 0,97 до 2,1; p=0,07). В данном исследовании комбинированная терапия была эффективной и безопасной в снижении сердечно-сосудистых исходов и ишемических событий со стороны конечности. Исследование VOYAGER PAD дополняет исследование COMPASS и свидетельствует о обнадеживающих результатах двойного пути ингибирования тромбообразования [22-24].

### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на недавние достижения в медицине, ЗПА по-прежнему является значимой причиной смерти, в том числе у лиц трудоспособного возраста. В большинстве случаев это происходит из-за недостаточного использования медикаментозной терапии [24, 25]. Поиск новых методов коррекции, в том числе липидемии (профилактики сердечнососудистых осложнений), является актуальным для медицинского сообщества. Совместная работа хирургов, ангиологов, кардиологов, неврологов поможет не только сохранить конечности у пациентов с ЗПА, но и снизить риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Современный пересмотр руководств АНА, АСС, ESC и CCS рекомендует назначение антитромбоцитарных препаратов с симптомным проявлением ЗПА для снижения риска развития НССО (уровень доказательности 1A). Однако, несмотря на проводимую профилактическую

антиагрегантную терапию, пациенты с ЗПА находятся в группе повышенного риска тромботических событий как со стороны коронарных и церебральных сосудов, так и со стороны сосудов нижних конечностей. Несмотря на то что тромбоз является ведущим этиологическим фактором, применение непрямых антикоагулянтов не обладает оптимальным профилем безопасности. В то же время использование прямых оральных антикоагулянтов обеспечивает должный уровень безопасности и эффективности. В исследовании COMPASS на фоне использования ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с ацетилсалициловой кислотой достигнуто значительное снижение рисков развития острой артериальной недостаточности нижних конечностей (ОР: 0,56, 95% ДИ: 0,32-0,99; p=0,042) и больших ампутаций (ОР: 0,30, 95% ДИ: 0,11-0,80; р=0,011) по сравнению с монотерапией аспирина. Более того, снижение НСНК на 46% и НССО на 28% в подгруппе пациентов с 3ПА при приеме комбинированной терапии без увеличения риска больших кровотечений обеспечило включение этой схемы в большинство зарубежных рекомендаций.

Исследование VOYAGER PAD, оценивающее применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки совместно с аспирином после реваскуляризации нижних конечностей, дополняет и расширяет данные, полученные в COMPASS. Выявлено, что комбинированная терапия способствует не только снижению HCCO на 15%, но и улучшению показателей реваскуляризирующих вмешательств на артериях нижних конечностей. Использование предложенного метода консервативного лечения пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением сосудов приводит к снижению частоты развития осложнений в отдаленном послеоперационном периоде (тромбозов зон реконструкций, ампутаций нижних конечностей).

Информация об источнике финансирования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований УО «БГМУ». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

**Вклад авторов:** Янушко В.А. – разработка концепции, анализ полученных данных, редактирование; Роговой Н.А. – сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста; Климчук И.П. – разработка концепции исследования, редактирование; Кордзахия Г.Э. – сбор материала, подготовка текста.

**Authors' contribution:** Yanushko V. – concept development, analysis of the obtained data, editing; Rogovoy N. – collection of material, analysis of the obtained data, preparation of the text; Klimchuk I. – development of the research concept, editing; Kordzakhia G. – collection of material, preparation of the text.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

# ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M. (2013) Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382, 9901, pp. 1329–1340.
- Grenon S.M., Vittinghoff E., Owens C.D., Conte M.S., Whooley M., Cohen B.E. (2013) Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. Vasc Med., 18, pp. 176–184.
- Yanushko V.A., Klimchuk I.P., Kordzahiya G.E. (2020) Mul'tifokal'nyj ateroskleroz: problema sochetannogo ateroskleroticheskogo porazheniya neskol'kih arterial'nyh bassejnov [Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of several arterial basins]. Zdravoohranenie, no 9.
- Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. (2017) 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral
  artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice
  Guidelines. Circulation, 135(12), pp. 686–725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.
- Kaplovitch E., Rannelli L., Anand S.S. (2019) Antithrombotics in stable peripheral artery disease. Vasc Med Lond Engl., 24(2), pp. 132–140. doi: 10.1177/1358863X18820123.
- Abramson B.L., Huckell V., Anand S. (2005) Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: peripheral arterial disease-executive summary. Can J. Cardiol., 21(12), pp. 997–1006.
- Aboyans Victor, Ricco Jean-Baptiste, Bartelink Marie-Louise E L, Björck Martin, Brodmann Marianne, Cohnert Tina, Collet Jean-Philippe, Czerny Martin, De Carlo Marco, Debus Sebastian, Espinola-Klein Christine, Kahan Thomas, Kownator Serge. (2017) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) European Heart Journal; 39(9), pp. 763–816. doi: 10.1093/eurhearti/ehx095.
- Berger J.S., Krantz M.J., Kittelson J.M., Hiatt W.R. (2009) Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA; 301(18), pp. 1909–1919. doi: 10.1001/jama.2009.623.
- Wong P.F., Chong L.Y., Mikhailidis D.P., Robless P., Stansby G. (2011) Antiplatelet agents for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev., (11):CD001272. 10.1002/14651858.CD001272.
- (1996) CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).
   CAPRIE Steering Committee. Lancet; 348(9038), pp. 1329–1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- Hiatt W.R., Fowkes F.G.R., Heizer G. (2017) Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J. Med.; 376(1), pp. 32–40. doi: 10.1056/NEJMoa1611688.
- Cacoub P.P., Bhatt D.L., Steg P.G., Topol E.J., Creager M.A., CHARISMA (2009) Investigators Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J.; 30(2), pp. 192–201. doi: 10.1093/eurheartj/ehn534.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W. (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J. Am Coll Cardiol.; 49(19), pp. 1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P. (2012) Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J. Med.; 366(15), pp. 1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Bonaca M.P., Creager M.A., Olin J. (2016) Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. JACC Cardiovasc Interv.; 9(20), pp. 2157–2164. doi: 10.1016/j.jcin.2016.07.034.
- 16. (2007) Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J. Med.; 357(3), pp. 217–227. 10.1056/NEJMoa065959. This paper shows the results of the warfarin antiplatelet vascular evaluation (WAVE) trial which resulted in no ischemic reduction in PAD patients treated with moderate-intensity warfarin and antiplatelet therapy and a significant increase in life-threatening bleeding with this combination.
- Subherwal S., Patel M.R., Kober L., Peterson E.D., Jones W.S., Gislason G.H. (2012) Missed opportunities: despite improvement in use of cardioprotective medications among patients with lower-extremity peripheral artery disease, underuse remains. Circulation; 126, pp. 1345e54.
- Belch J.J., Dormandy, CASPAR Writing Committee (2010) Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. Journal of Vascular Surgery, 52(4), pp. 825–833. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.027.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J. Med; 377, pp. 1319–30.
- 20. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P. (2018) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; 391, pp. 219–29.
- 21. Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., Bosch J., Dyal L., Aboyans V. (2018) Major adverse limb events in lower extremity peripheral artery disease: COMPASS trial. *J. Am CollCardiol.*, 71, pp. 2306–15.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Bjorck M., Brodmann M., Cohnert T. (2018) Editor's choice e 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J. VascEndovascSurg; 55, pp. 305–68.
- 23. Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S. (2020) Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease After Revascularization. N Engl J. Med.; Mar 28.
- 24. Welten G.M.J.M., Schouten O., Hoeks S.E. (2008) Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. J. Am Coll Cardiol., 51(16), pp. 1588–1596. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.077.
- Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G. (2014) Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. J. Am Heart Assoc., 3(2), 000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697.

Подана/Submitted: 26.03.2021 Принята/Accepted: 20.04.2021

Контакты/Contacts: yanushkova@mail.ru